

Gambaran Histologis Korteks Ginjal Tikus (*Rattus norvegicus*) Pasca Penghentian Paparan Monosodium Glutamat per Oral

Aulia Candra¹, Heru Fajar Trianto², M. In'am Ilmiawan³

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, FK UNTAN

² Departemen Histologi Medik, Program Studi Pendidikan Dokter, FK UNTAN

³ Departemen Biologi dan Patobiologi, Program Studi Pendidikan Dokter, FK UNTAN

Abstrak

Latar Belakang. Monosodium glutamat (MSG), salah satu penyedap rasa yang berperan dalam rasa *umami*. Penggunaan melebihi ambang batas menyebabkan kerusakan ginjal. **Metode.** Desain penelitian ini merupakan eksperimental murni dengan menggunakan 27 tikus yang dibagi 9 kelompok. Sampel dipilih dengan metode *simple random sampling*. Tikus kemudian dimatikan secara bertahap pada hari ke-29, ke-43 dan ke-57. Lalu, tikus dibedah dan diambil organ ginjalnya untuk pembuatan preparat ginjal dengan pewarnaan H&E. Variabel data adalah jumlah korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal yang rusak maupun normal. Data diamati dengan perbesaran lensa objektif 10x untuk korpuskulum ginjal dan perbesaran 40x untuk tubulus proksimal. Data dianalisa menggunakan *one-way anova* dilanjutkan LSD dan *Kruskal Wallis Test* dilanjutkan *Mann-Whitney Test* dengan program SPSS 20.0. **Hasil:** Tidak terdapat perbedaan bermakna rerata jumlah tubulus proksimal normal dan rusak pada seluruh kelompok perlakuan (P) ($p \geq 0,05$). Tidak terdapat perbedaan bermakna rerata jumlah korpuskulum ginjal normal pada seluruh kelompok perlakuan (P) ($p \geq 0,05$). Terdapat perbedaan bermakna rerata jumlah korpuskulum ginjal rusak pada seluruh kelompok perlakuan (P) ($p < 0,05$). **Kesimpulan:** Paparan MSG menyebabkan kerusakan tubulus proksimal dan korpuskulum ginjal serta terjadi regenerasi setelah 14 hari penghentian paparan MSG.

Kata kunci: Monosodium Glutamat (MSG), regenerasi, tubulus proksimal, korpuskulum ginjal

Background: Monosodium glutamate (MSG) is a flavor enhancer which used for arising umami taste. Excessive consumption of MSG resulted in kidney degeneration. **Method.** The design of this study is true experimental, using 27 rats which were divided into 9 groups. The sample was selected using simple random sampling method. Then, the rats were dissected gradually at day-29, day-43 and day-57. The kidney was processed into microscopic preparations and stained with H&E. Measured variables include normal and abnormal proximal tubules and renal corpuscles. The proximal tubules were observed with 40x objective lens and renal corpuscles were observed with 10x objective lens. The data were analyzed using One-way ANOVA followed by LSD and Kruskal Wallis Test followed by Mann-Whitney Test (SPSS v20.0). **Results:** There were no significant differences in the mean number of normal and abnormal proximal tubules between treatment groups (P) ($p \geq 0,05$). There were no significant differences in the mean number of normal renal corpuscles between treatment groups (P) ($p \geq 0,05$). There were significant differences in the mean number of abnormal renal corpuscles between treatment groups (P) ($p < 0,05$). **Conclusions:** Excessive consumption of MSG resulted in degeneration of proximal tubules and renal corpuscles and regeneration occur in 14 days after withdrawal of MSG exposure.

Keywords: Monosodium Glutamate (MSG), regeneration, proximal tubule, renal corpuscle.

PENDAHULUAN

Monosodium Glutamat (MSG) merupakan bahan penyedap rasa yang berperan dalam rasa umami. MSG banyak digunakan dalam kehidupan sehari-hari pada masakan rumah dan restoran.^{1,2} Konsumsi MSG rata-rata di Indonesia tiap tahun meningkat sekitar 10,3%.³ Hasil penelitian lain juga menunjukkan bahwa rata-rata penggunaan MSG pada pedagang bakso adalah 4,79-10,35 gram per porsi, sejauh ini *Food Agriculture Association (FAO)* dan *World Health Organization (WHO)* mengelompokkan MSG sebagai *Food Additive* (zat tambahan makanan) dengan *Acceptable Daily Intake (ADI)* bila penggunaannya kurang dari 120 mg/kgBB/hari.²⁻⁴

Di Indonesia sendiri, belum ada regulasi yang jelas dari BPOM

mengenai kadar penggunaan MSG yang dianjurkan.³ Hal inilah yang kemungkinan membuat beberapa produk yang mengandung MSG tidak mencantumkan kadar MSG didalamnya sehingga sulit untuk mengetahui berapa banyak MSG yang dikonsumsi oleh seseorang setiap harinya. Padahal banyak penelitian yang melaporkan beberapa efek yang merugikan dari MSG berupa kerusakan di berbagai organ diantaranya ginjal.⁵⁻¹⁰

Ginjal merupakan organ ekskresi utama yang sangat penting untuk membuang sisa-sisa metabolisme dan senyawa asing lain yang masuk ke dalam tubuh. Komponen ginjal yang memainkan peranan penting dalam fungsi filtrasi dan reabsorpsi adalah korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal pada korteks ginjal.¹¹ Menurut beberapa

penelitian, kerusakan ginjal akibat pajanan MSG ini dikarenakan terdapat banyak reseptor glutamat pada apparatus jukstaglomerular dan polus urinarius pada korpuskulum ginjal serta pada tubulus proksimal ginjal.¹²

Banyak penelitian yang melaporkan tentang kerusakan ginjal akibat pajanan MSG, tetapi belum ada penelitian yang melaporkan apakah kerusakan yang terjadi pada ginjal dapat mengalami regenerasi bila pajanan MSG dihentikan.⁵⁻⁹ Oleh karena itu, penulis tertarik untuk meneliti bagaimana kerusakan ginjal pasca penghentian pajanan MSG dengan mengamati gambaran histologis dari korteks ginjal.

METODOLOGI

Bahan

1. Alat yang digunakan adalah:

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah sonde, gelas kimia, kaca objek, mikroskop, mikrotom, bak bedah, alat bedah minor, *staining jar*, piranti komputer *ImageJ*, dan *Axioo Camera*.

2. Bahan yang digunakan adalah:

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain Monosodium Glutamat dengan kandungan 99% yang dibeli dari pabrik. Sedangkan bahan-bahan yang digunakan untuk pembuatan *slide* dan pemeriksaan histopatologis adalah larutan Formalin buffer 10%, Alkohol 70%, 80%, 90%, 95%, dan alkohol absolute, Larutan xylol, Paraffin cair (histoplast), *Hematoxylin-Eosin*, dan eter.

Hewan Uji

Tikus yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar. Sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan galur Wistar sebanyak 27 ekor dengan umur 8-12 minggu dengan berat badan 180-200 gram. Sampel diadaptasikan dengan lingkungan laboratorium selama 10 hari dan dibagi secara acak menjadi 9 kelompok. Pemberian makanan adalah pakan standar dan minum *ad libitum*.

Prosedur Penelitian

Perlakuan pada penelitian ini adalah pemberian MSG dengan dosis sebesar 5mg/gBB tikus/hari yang dilarutkan dalam 1,5 ml Akuadest. Pemberian MSG dilakukan secara oral menggunakan sonde. MSG diberikan tiap hari selama 28 hari. Setelah diberi perlakuan selama 28

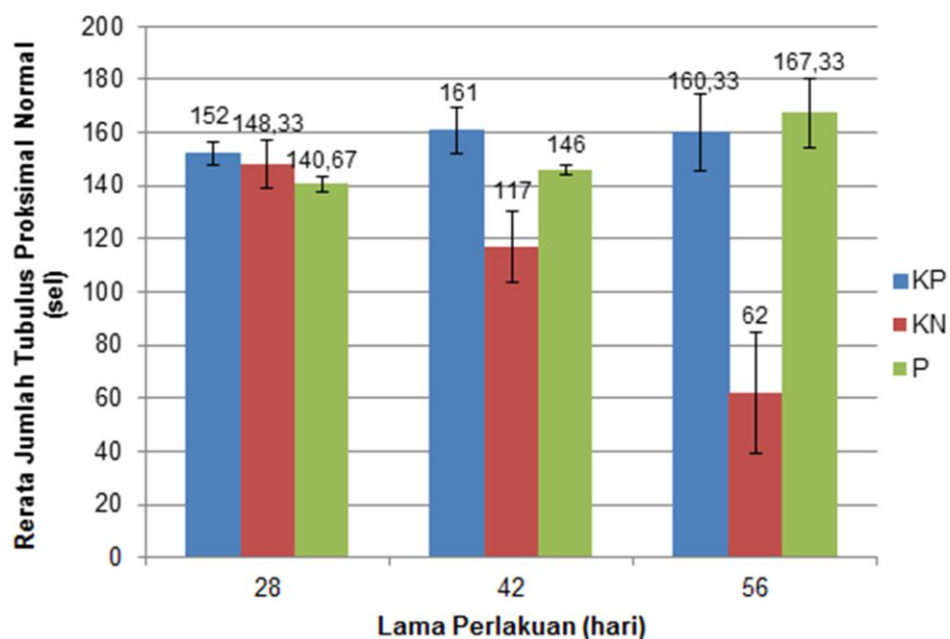
hari, perlakuan kemudian dihentikan selama 1 hari, 14 hari, dan 28 hari sesuai kelompok perlakuan. Pada hari ke-2, hari ke-15, dan hari ke-29 dilakukan pengambilan organ ginjal tikus untuk pembuatan preparat. Ginjal tikus kemudian dibuat preparat histologis dengan potongan melintang dan dilakukan pengecatan HE. Setiap jaringan dibuat 2 preparat dengan tebal irisan 5µm. Dari tiap preparat dilihat seluruh daerah korteks ginjal, kemudian dipilih korteks ginjal yang paling utuh dan dihitung tubulus proksimal dan korpuskulum ginjal pada lapisan korteks ginjal sebanyak sepuluh lapang pandang dengan pembesaran 400x untuk tubulus proksimal dan 100x untuk korpuskulum ginjal yang. Pengamatan ini dilakukan menggunakan mikroskop cahaya Zeis. Perhitungan jumlah tubulus

proksimal dan korpuskulum ginjal ini dilakukan dengan aplikasi komputer *ImageJ*. Hasil perhitungan masing-masing kelompok kemudian dianalisis secara statistik menggunakan program *SPSS 20* dengan menggunakan *uji One Way Anova* dilanjutkan *Post Hoc Test LSD* dan *Kruskal Wallis* dilanjutkan *Mann-Whitney Test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rerata Jumlah Tubulus Proksimal Normal

Pada data statistik di atas (gambar 1) tampak bahwa seiring dengan pemberian pajanan MSG, terlihat bahwa rerata jumlah tubulus proksimal normal pada kelompok negatif lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kontrol positif



Gambar 1. Rerata jumlah tubulus proksimal normal pada ginjal. KP = Kelompok kontrol positif; KN = Kelompok kontrol negatif; P = Kelompok perlakuan

* = Berbeda bermakna dengan kelompok kontrol positif pada hari yang sama.

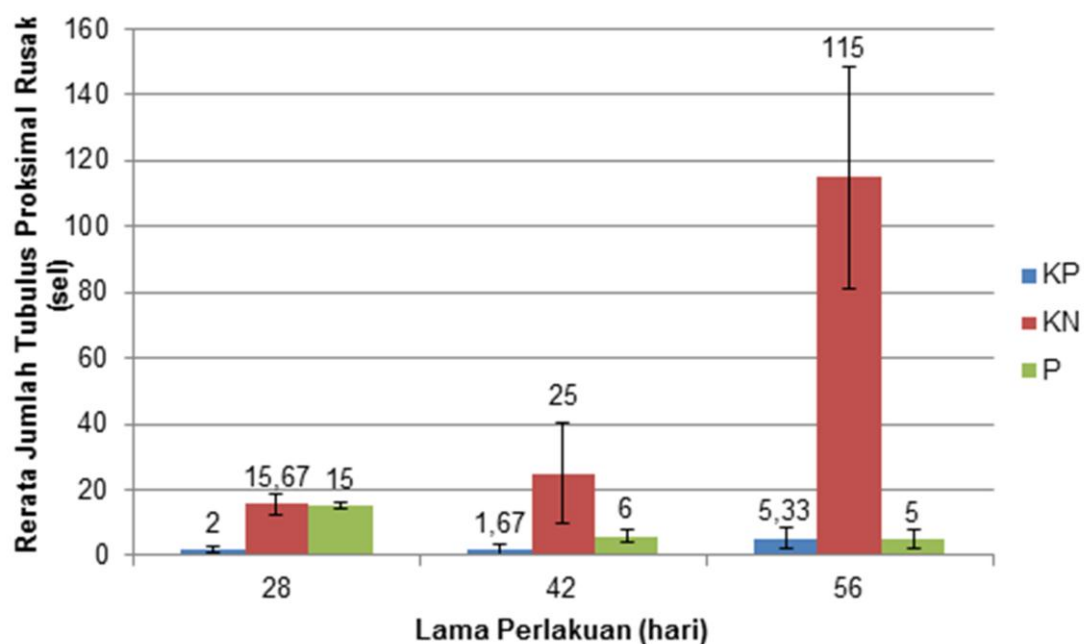
** = Berbeda bermakna antar kelompok perlakuan yang sama pada hari yang berbeda.

walaupun secara statistik tidak bermakna ($p \geq 0,05$). Pada kelompok perlakuan, setelah pajanan MSG dihentikan, terlihat rerata jumlah tubulus proksimal normal pada kelompok 14 hari pasca penghentian pajanan MSG lebih tinggi dibandingkan kelompok 1 hari pasca penghentian MSG walaupun secara statistik tidak bermakna ($p=0,077$).

Lalu terjadi peningkatan rerata jumlah tubulus proksimal normal setelah 28 hari pasca penghentian pajanan MSG yaitu $167,33 \pm 12,858$ walaupun secara statistik tidak bermakna ($p=0,05$).

Rerata Jumlah Tubulus Proksimal Rusak

Rerata Jumlah Tubulus Proksimal Rusak



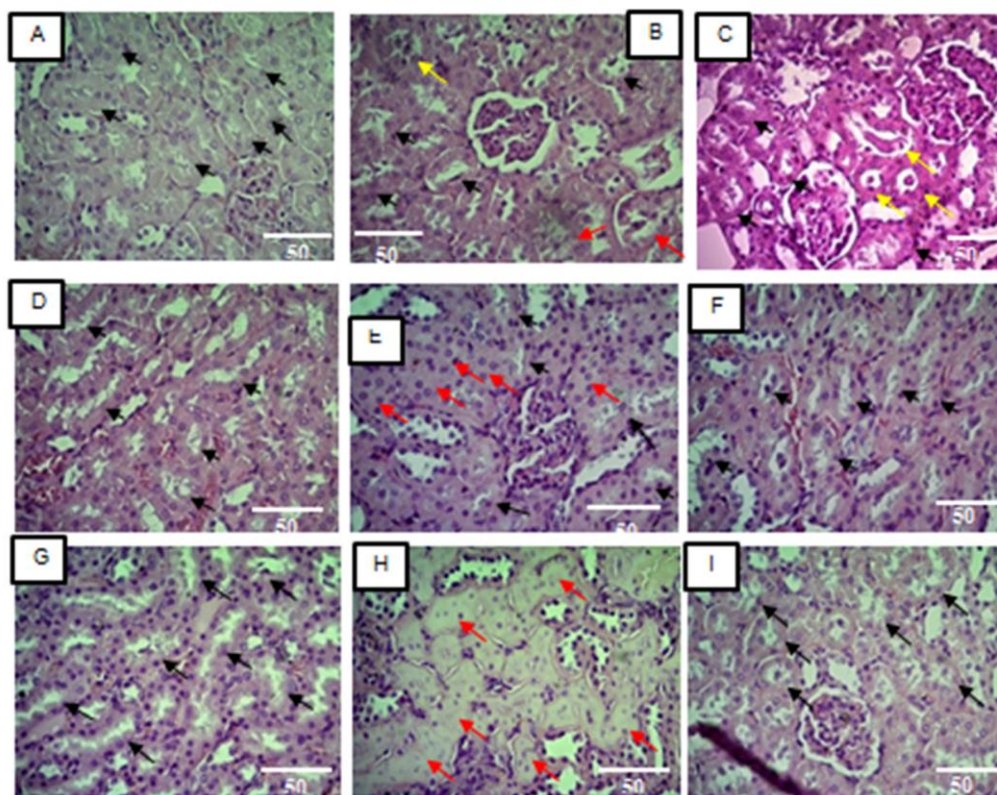
Gambar 2. Rerata jumlah tubulus proksimal rusak pada ginjal. KP = Kelompok kontrol positif; KN = Kelompok kontrol negatif; P = Kelompok perlakuan

* = Berbeda bermakna dengan kelompok kontrol positif pada hari yang sama.

** = Berbeda bermakna antar kelompok perlakuan yang sama pada hari yang berbeda.

Berdasarkan data statistik (gambar 2), didapatkan bahwa pada kelompok kontrol positif memiliki rerata jumlah tubulus proksimal rusak yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif pada semua hari perlakuan, walaupun secara statistik tidak bermakna ($p \geq 0,05$).

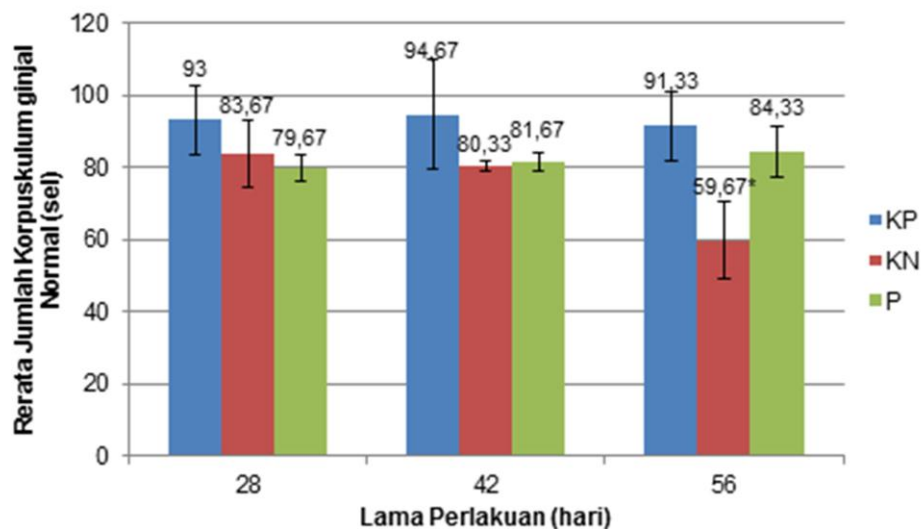
Pada kelompok perlakuan, setelah pajanan MSG dihentikan, terlihat rerata jumlah tubulus proksimal rusak semakin menurun seiring berjalannya waktu walaupun secara statistik penurunan ini tidak bermakna ($p \geq 0,05$).



Gambar 3. Hasil Pengamatan Mikroskopik Tubulus Proksimal Normal (panah hitam) dan Tubulus Proksimal Rusak (panah merah dan kuning) Ginjal Tikus. (A) Akuadest 1,5ml/hari selama 28 hari; (B) Akuadest 1,5ml/hari selama 42 hari; (C) Akuadest 1,5ml/hari selama 56 hari; (D) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 28 hari; (E) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 42 hari; (F) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 56 hari; (G) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 28 hari kemudian dihentikan selama 1 hari; (H) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 28 hari kemudian dihentikan selama 14 hari; (I) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 28 hari kemudian dihentikan selama 28 hari. Pada tubulus proksimal tampak tubulus yang menyempit (panah merah) dan adanya hyaline cast pada tubulus (panah kuning), HE, objektif 40x.

Rerata Jumlah Korpuskulum Ginjal Normal

meningkat seiring berjalannya waktu walaupun tidak adanya perbedaan signifikan antara P1-P2 ($p=0,782$)



Gambar 4. Rerata jumlah korpuskulum ginjal normal. KP = Kelompok kontrol positif; KN = Kelompok kontrol negatif; P = Kelompok perlakuan
 * = Berbeda bermakna dengan kelompok kontrol positif pada hari yang sama.
 ** = Berbeda bermakna antar kelompok perlakuan yang sama pada hari yang berbeda.

Berdasarkan data (gambar 4), pada seluruh data kelompok kontrol negatif seiring dengan pajanan yang diberikan, terlihat rerata jumlah korpuskulum ginjal normal semakin menurun dengan perbedaan signifikan antara KN1-KN2 ($p=0,645$) dan KN2-KN3 ($p=0,009$). Selain itu, pada kelompok perlakuan yang sama pada hari yang berbeda didapatkan rerata jumlah korpuskulum ginjal normal semakin

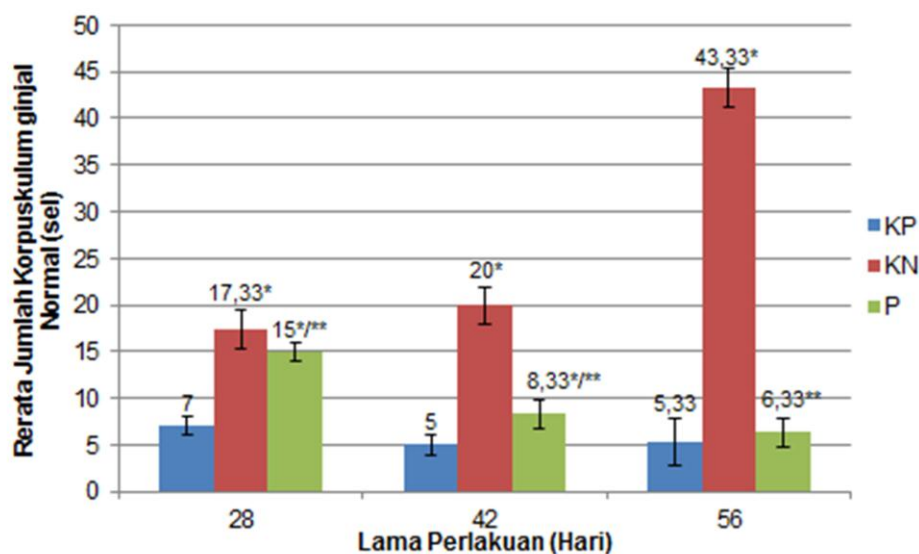
Berdasarkan data pada gambar 5, tampak bahwa perbedaan yang bermakna antar seluruh kelompok kontrol positif dengan kontrol negatif dengan perbedaan signifikansi KP1-KN1 ($p=0,000$), KP2-KN2 ($P=0,000$), maupun KP3-KN3 ($p=0,000$). Hal ini menandakan terjadi kerusakan korpuskulum ginjal akibat pajanan MSG yang ditandai dengan rerata jumlah korpuskulum rusak kontrol negatif > kontrol

positif. Pada kelompok perlakuan, terlihat perbedaan yang bermakna antara rerata jumlah korpuskulum ginjal rusak pada kelompok 14 hari pasca penghentian pajanan MSG dengan kelompok 1 hari pasca penghentian pajanan MSG ($p=0,000$).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian MSG dengan dosis 5mg/gBB tikus selama minimal 28 hari memberikan suatu pengaruh terhadap struktur korpuskulum ginjal tikus putih jantan dewasa yang bermakna secara statistik. Sementara itu, pengaruh

Rerata Jumlah Korpuskulum Ginjal Rusak



Gambar 5. Rerata jumlah korpuskulum ginjal rusak. KP = Kelompok kontrol positif; KN = Kelompok kontrol negatif; P = Kelompok perlakuan

* = Berbeda bermakna dengan kelompok kontrol positif pada hari yang sama.

** = Berbeda bermakna antar kelompok perlakuan yang sama pada hari yang berbeda.

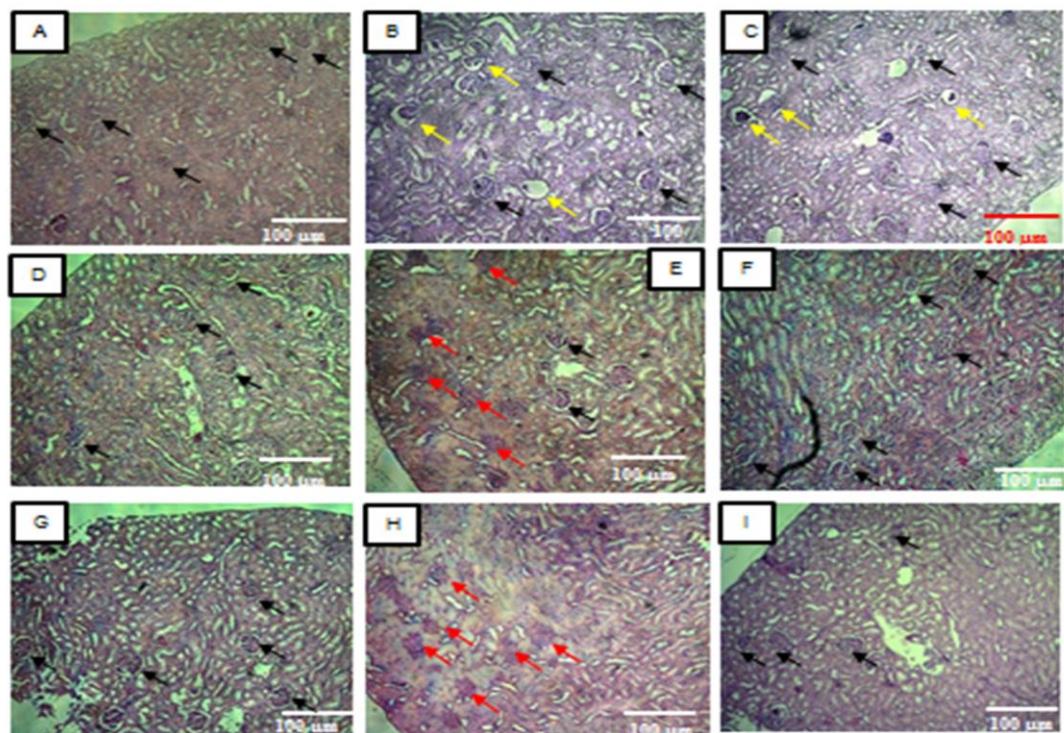
Sementara itu, terjadi penurunan rerata jumlah korpuskulum ginjal rusak setelah 28 hari pasca penghentian pajanan MSG walaupun penurunan ini tidak bermakna ($p=0,172$).

MSG ini terhadap tubulus proksimal tidak bermakna secara statistik walaupun secara gambaran histologis, MSG ini menimbulkan kerusakan pada tubulus proksimal. Hal ini kemungkinan diakibatkan

oleh tidak homogenya data persebaran tubulus proksimal di tiap lapang pandang sehingga subjek penelitian perlu ditambah agar data yang dihasilkan dapat lebih homogen.

Pada penelitian ini, dosis MSG yang diberikan sebanyak 5 mg/gBB. Dosis ini setara 800mg/kgBB pada manusia dengan berat badan rata-rata 70kg. Dosis ini melebihi ambang batas aman yang ditetapkan oleh FDA yaitu sekitar 120mg/kgBB pada manusia.

Pemberian MSG dengan dosis yang melebihi kadar yang dianjurkan dapat menyebabkan kerusakan tubulus proksimal berupa penyempitan lumen tubulus akibat *tubular swelling*, terdapatnya *hyaline cast* pada lumen tubulus, dan juga nekrosis epitel tubulus proksimal tersebut. Selain itu, dosis ini juga dapat mengakibatkan kerusakan korpuskulum ginjal berupa penyusutan dan penyempitan glomerulus maupun kapsula bowman.



Gambar 6. Hasil Pengamatan Mikroskopik Korpuskulum Ginjal Normal (panah hitam) dan Korpuskulum Ginjal Rusak (panah merah) Ginjal Tikus. (A) Akuadest 1,5ml/hari selama 28 hari; (B) Akuadest 1,5ml/hari selama 42 hari; (C) Akuadest 1,5ml/hari selama 56 hari; (D) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 28 hari; (E) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 42 hari; (F) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 56 hari; (G) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 28 hari kemudian dihentikan selama 1 hari; (H) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 28 hari kemudian dihentikan selama 14 hari; (I) MSG dosis 5mg/gBB/hari selama 28 hari kemudian dihentikan selama 28 hari. Pada gambar di atas tampak penyusutan korpuskulum ginjal (panah kuning) dan adanya penyempitan glomerulus hingga kapsula bowman menghilang (panah merah), HE, objektif 10x.

Penelitian ini menunjukkan hasil bahwa kerusakan yang terjadi pada tubulus proksimal ditandai dengan adanya penyempitan lumen tubulus proksimal. Hal ini sejalan dengan penelitian Zulfiani (2011) yang mengamati pengaruh pemberian MSG dengan dosis 4 mg/gBB/hari pada mencit.¹⁷ Onaolapo (2013) juga menyatakan mikroanatomi ginjal kelompok yang mendapat MSG menunjukkan adanya dilatasi ruang kapsula Bowman, kontraksi korpuskulum ginjal, dan terjadi hiperselularitas.¹³ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Abass dan Abd. El-Haleem (2011) yang mengamati bahwa pemberian MSG dengan dosis 830 mg/kgBB secara oral selama 28 hari menimbulkan kerusakan pada ginjal berupa penyusutan korpuskulum ginjal dengan

meningkatnya ruang kapsula bowman, dilatasi tubulus proksimal, dan ditemukannya *hyaline cast* pada tubulus tersebut.⁸

Pada penelitian ini didapatkan bahwa pada kelompok hewan coba yang diberikan MSG secara terus menerus (kontrol negatif) selama 28, 42, dan 56 hari mengalami kerusakan tubulus proksimal dan korpuskulum ginjal yang semakin bermakna. Hasil ini sejalan dengan penelitian Simon (2013) yang mengatakan bahwa semakin lama pajanan MSG diberikan terbukti semakin bertambah sel yang mengalami kerusakan.²³ Selain itu, penelitian ini menunjukkan bahwa rerata jumlah sel yang rusak antara kelompok kontrol negatif dan positif memiliki perbedaan, yang berarti pemberian MSG per oral selama 28 hari berhasil menyebabkan kerusakan tubulus

proksimal dan korpuskulum ginjal. Hal ini didukung pula dengan data rerata jumlah korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal ginjal normal yang menunjukkan perbedaan yang berarti diantara kelompok kontrol negatif dan positif. Hasil ini sejalan dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa MSG menyebabkan berbagai kerusakan pada jaringan ginjal.^{8,10,13-17}

Pembengkakan glomerulus sebagai salah satu jenis kerusakan yang terjadi akibat pajanan MSG yang berlebihan dalam jangka waktu tertentu diduga dapat disebabkan oleh kurangnya kadar O_2 di sekitar sel yang mengakibatkan sel sulit untuk melakukan respirasi aerob sehingga memaksa sel tersebut untuk melakukan respirasi anaerob untuk menjaga asupan ATP agar tetap stabil. Akan tetapi, efek samping dari

penggunaan respirasi anaerob ini adalah terbentuknya asam laktat yang menyebabkan pH intraseluler menurun. Lingkungan asam dalam sel inilah yang menyebabkan disfungsi dari kanal Na^+/K^+ ATPase sehingga Na^+ dan H_2O dapat masuk ke dalam sel secara tak terkendali.^{8,16,18}

Saat masuk ke dalam tubuh, MSG ini akan diubah menjadi ion Natrium dan L-glutamat. Ketika L-glutamat dalam konsentrasi yang tinggi ini memasuki arteri renal, maka ginjal berusaha untuk mengekskresikannya.¹⁹ Konsentrasi yang berlebihan inilah yang kemungkinan dapat mengaktifkan secara berlebihan reseptor-reseptor glutamat seperti NMDA, AMPA, dan reseptor metabotropik (mGluR) yang ada di ginjal. Aktivasi AMPA membuat sel mengalami depolarisasi

sehingga memicu kanal NMDA yang sebelumnya tertutup ikut terbuka yang memungkinkan Ca^{2+} dapat masuk. Depolarisasi juga membuka kanal *voltage-gated* Ca^{2+} untuk berkontribusi dalam masuknya Ca^{2+} ke dalam sel. Selain itu, mGluR juga menyebabkan pelepasan Ca^{2+} intraseluler dari retikulum endoplasma. Beberapa keadaan ini menyebabkan akumulasi Ca^{2+} di dalam sel. Hal ini dapat mengganggu fungsi mitokondria untuk mensintesis ATP dalam sel sehingga dapat mengurangi energi yang tersedia untuk kelangsungan hidup sel. Selain itu, akumulasi Ca^{2+} yang berlebihan di dalam sel akan disertai dengan terbentuknya radikal bebas yang dapat memicu terjadinya peroksidasi lipid, menonaktifkan enzim seluler, dan merusak kromosom akhirnya berujung pada

kematian sel ginjal baik tubulus maupun glomerulus ginjal.^{20,21}

Kerusakan tubulus proksimal tikus akibat MSG ini sesuai dengan teori bahwa proses eksresi suatu zat yang berlangsung di ginjal dapat menimbulkan dampak buruk bagi ginjal itu sendiri. Hal tersebut dapat disebabkan oleh beberapa faktor, salah satunya adalah karena tingginya aliran darah menuju ginjal yang menyebabkan bahan-bahan kimia yang terdapat di sirkulasi sistemik dikirim ke ginjal dalam jumlah yang besar. Faktor lain yang diduga dapat menyebabkan kerusakan ginjal adalah kemampuan ginjal untuk mengonsentrasikan substansi *xenobiotic* di dalam sel. Jika suatu zat kimia disekresi secara aktif dari darah ke urin, zat kimia tersebut terlebih dahulu diakumulasi dalam tubulus

proksimal atau jika substansi kimia ini direabsorpsi dari urin maka akan melalui sel epitel tubulus dengan konsentrasi tinggi. Akibatnya, zat-zat toksik ini akan terakumulasi di ginjal dan menyebabkan kerusakan bagi ginjal itu sendiri.^{17,22}

Pada kelompok perlakuan hari ke-15 pasca penghentian pajanan MSG menunjukkan penurunan rerata jumlah tubulus proksimal dan korpuskulum ginjal rusak bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan dengan dosis MSG yang sama yang dimatikan 1 hari pasca perlakuan dihentikan. Hasil ini menunjukkan bahwa terjadinya perbaikan pada tubulus proksimal dan korpuskulum ginjal pada kelompok perlakuan setelah dilakukan penghentian pajanan MSG selama 14 hari. Pada kelompok perlakuan yang dimatikan hari ke-29

pasca penghentian pajanan MSG terjadi pula penurunan rerata jumlah tubulus proksimal dan korpuskulum ginjal rusak walaupun secara statistik tidak bermakna. Hal ini dapat menandakan bahwa masih terjadi proses perbaikan pada tubulus proksimal dan korpuskulum ginjal ginjal tersebut. Hasil penelitian ini sejalan dengan beberapa penelitian yang mengamati proses regenerasi korpuskulum ginjal dan tubulus proksimal ginjal dimana mulai terjadi proliferasi sel endotel glomerulus pada hari pertama dan puncaknya pada hari ke-5 hingga perbaikan sebagian besar struktur korpuskulum ginjal akan kembali ke bentuk semula pada minggu ke 4-6, sedangkan regenerasi tubulus mencapai puncaknya pada hari ke-7 pasca terjadinya kerusakan.^{24,25}

Ada dua mekanisme yang mungkin mendasari proses regenerasi pada tubulus proksimal ginjal. Mekanisme yang pertama dinamakan dediferensiasi sel (gambar 2.10), di mana dijelaskan bahwa sel-sel tubulus yang masih bertahan dari kerusakan berperan sebagai *epithelial mesenchymal transition* (EMT). EMT ini terbukti dapat mengalami proses diferensiasi ulang dan berproliferasi menjadi sel-sel epitel tubulus baru. Proses dediferensiasi ini berdasarkan pada ditemukannya ekspresi gen-gen pertumbuhan termasuk faktor transkripsi *Paired box 2* (Pax2), *neural cell adhesion molecule* (NCAM), dan gen nefrogenik lainnya pada sel-sel tubulus yang masih bertahan ini. Selain itu, ditemukan pula kadar protein vimentin dan EGFP yang tinggi

yakni protein-protein penginduksi mitosis yang diekspresikan dalam kadar yang sangat tinggi pada sel embrional ginjal fetus yang sedang berkembang.^{24,26}

Mekanisme kedua adalah adanya sel punca yang berperan dalam proses regenerasi ini (gambar 2.10). Sel punca ini berasal dari sumsum tulang yang disebut sebagai “rumah” dari sel-sel hematopoietik multipoten dan *mesenchymal stem cells* (MSC). Sel punca inilah yang akan bermigrasi ke tubulus yang rusak dan berdiferensiasi menjadi sel-sel tubulus baru. Selain itu, beberapa penelitian baru saja menemukan bahwa pada bagian ginjal juga terdapat sel-sel punca yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel baru. Sel punca ini mengekspresikan antigen unik dan dapat diidentifikasi dengan

antibodi sebagai penandanya. Suatu penelitian berhasil mengisolasi sel tubulus yang dapat mengekspresikan antigen CD133 (penanda sel punca hematopoietik) dan Pax2 dari sampel korteks ginjal manusia. Sel CD133⁺Pax2⁺ ini dapat memperbaiki diri dan berdiferensiasi menjadi tubulus secara *in vitro*. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa sel CD133⁺CD24⁺ dapat berdiferensiasi menjadi sel epitelial ginjal yang menyusun struktur tubulus secara *in vitro*.²⁷ Sel-sel punca ini terletak di bagian polus urinarius, di daerah *tubuloglomerular junction* dan di papila renalis.^{26,28}

Sementara itu, mekanisme regenerasi pada glomerulus diperankan oleh sel epitel parietal (PEC) yang terletak di polus urinarius yang merupakan persimpangan antara glomerulus dan

tubulus (gambar 2.11). Hal ini terbukti karena diekspresikannya CD24⁺ dan CD133⁺ pada bagian tersebut. Ketika diisolasi dan ditumbuhkan pada kultur, PEC CD24⁺CD133⁺ ini menunjukkan kapasitas *colony-forming* yang tinggi dan berpotensi melakukan pembaruan diri. Hal ini dibuktikan dalam penelitian pada tikus dengan *rhabdomyolysis* yang diinduksi *acute kidney injury* (AKI), di mana pada penelitian ini terbukti PEC CD24⁺CD133⁺ ini berkontribusi dalam pengembalian fungsi ginjal dan perbaikan sel-selnya. PEC ini menghasilkan sel progenitor yang bermigrasi secara perlahan ke sekitar kapsula bowman dan akhirnya menggantikan podosit yang hilang atau rusak.²⁷

KESIMPULAN

1. Pemberian MSG dengan dosis 5mg/gBB peroral mengakibatkan kerusakan pada tubulus proksimal berupa penyempitan lumen tubulus, terdapatnya *hyaline cast* pada lumen tubulus, dan juga nekrosis epitel tubulus proksimal tersebut.
2. Pemberian MSG dengan dosis 5mg/gBB peroral dapat mengakibatkan kerusakan pada korpuskulum ginjal berupa penyusutan atau penyempitan kapsula bowman serta glomerulus.
3. Kerusakan tertinggi korpuskulum ginjal dan tubulus ginjal terjadi pada pemberian MSG dengan dosis 5mg/gBB secara peroral terhadap tikus

jantan dewasa galur wistar pada pajanan selama 56 hari.

4. Telah terjadi regenerasi pada tubulus proksimal dan korpuskulum ginjal setelah 14 hari penghentian pajanan MSG.

DAFTAR PUSTAKA

1. Samuels, A. The Toxicity/Safety of MSG: A Study in Suppression of Information. Accountability in Research. 1999. Vol. 6. No. 4. pp. 259-310.
2. Ronald W, John RL. The Safety Evaluation of Monosodium Glutamate. J Nutr. 2000;130: 1049S-1052S.
3. Astuti N. Studi tentang pemakaian Monosodium Glutamat (MSG) beserta faktor-faktor yang berhubungan pada pedagang bakso di sekitar kampus Undip Tembalang [skripsi]. Semarang: Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro; 2003.
4. Geha, R., Beiser, A., Ren, C., Patterson, R., Greenberger, P., Grammer, L., Ditto, A., Harris, K., Saughnessy, M., Yarnold, P., Corrent, J., dan Saxon, A. Review of Alleged Reaction to Monosodium Glutamat and Outcome of a Multicenter Double-blind Placebo-controlled Study. The Journal of Nutrition. 2000; 130: 1058S-1062S.
5. Farombi, E. O. & Onyema, O. O. Monosodium Glutamate-induced Oxidative Damage And Genotoxicity In The Rat: Modulatory Role of Vitamin C, Vitamin E And Quercetin. Hum Exp Toxicol. 2006; 25: 251-9.
6. Sukawan, U. Y. Efek Toksik Monosodium Glutamat (MSG) Pada Binatang Percobaan. [Tesis]. Jakarta:

- Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia; 2008.
7. Megawati, E. R. Penurunan Jumlah Sperma Hewan Coba Akibat Paparan Monosodium Glutamat. [Tesis]. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2008.
 8. Abass, M. Haleem, M. Evaluation of Monosodium Glutamate Induced Neurotoxicity and Nephrotoxicity in Adult Male Albino Rats. *Journal of American Science*. 2011; 7(8): 264-76.
 9. Gao, X, Xu, X, Pang, J, Zhang, C, Ding, JM, Peng, X, Liu, Y, Cao, JM. NMDA receptor activation induces mitochondrial dysfunction, oxidative stress and apoptosis in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Physiol Res*. 2007; 56: 559-69.
 10. Eweka A.O. Histological Studies of the Effect of Monosodium Glutamate on the Kidney of Adult Wistar Rats, *Internet J. of Health*. 2007; 6 (2) ISSN: 1528-8315.
 11. Eroschenko, Victor P. Atlas Histologi diFiore: dengan Korelasi Fungsional Ed.11. Jakarta: EGC; 2008.
 12. Gill, Santokh., Olga Pulido. Glutamate Receptors in Peripheral Tissue: Excitatory Transmission Outside the CNS. New York: Plenum Publishers; 2005.
 13. Onaolapo, Adejoke Yetunde., Olakunle, J.O., Tolulope, J.M., Onigbinde, O.A., Oyeleke, A. A Histological Study of the Hepatic and Renal Effects of Subchronic Low Dose Oral Monosodium Glutamate in Swiss Albino Mice. *British Journal of Medicine & Medical Research*. 2011; 3(2): 294-306.
 14. Stegink, L., Filler, L., dan Bake, G. Monosodium Glutamate Metabolism in the Neonatal Pig: Effect of Bad on Plasma, Brain, Muscle and Spinal Fluid Free Amino Acid Levels. *Journal of Nutrition*. 1973; 103: 1138-45.
 15. Contini, María del Carmen. Néstor Millen. Luisina Riera. Stella Mahieu. Kidney and Liver Functions and Stress Oxidative of Monosodium Glutamate-Induced Obese Rats. *Food and Public Health*. 2012; 2(5): 168-77.
 16. Al-Agha, Salam Z. Histological, Histochemical and Ultrastructural Studies on the Kidney of Rats After Administration of Monosodium Glutamate. Gaza Palestine: Al-Aqsa University; 2007.
 17. Zulfiani. Pengaruh Pemberian Vitamin C dan E Terhadap Gambaran Histologis Ginjal Mencit (*Mus musculus L.*) yang Dipajankan Monosodium Glutamat (MSG). [Tesis]. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2011.
 18. Lieberth, W. Menza S.A. Levine J.S. Graded ATP depletion can cause necrosis or apoptosis of cultured mouse proximal tubular cells. *Am J Physiol*. 1998; 274: F315-F327.
 19. Attia, HA, Faddah, LM, Yaqub, H. Trans-retinol Precursor and/or N-Acetyl Cysteine Protects Against Monosodium Glutamate-induced Nephrotoxicity in Rats. *Journal of Applied Sciences Research*. 2008; 4(12): 2108-19.
 20. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and dale's pharmacology 7th ed. Elsevier Churchill Livingstone.
 21. Blaylock R.L. Excitotoxins, Neurodegeneration and Neurodevelopmental. *The Medical Sentinel Journal*; 2000.
 22. Anggriani, Y. W. Pengaruh Pemberian Teh Kombucha Dosis Bertingkat Per Oral Terhadap Gambaran Histologi Ginjal Mencit BALB/C. *Artikel Karya Tulis Ilmiah*. Semarang: Universitas Diponegoro. 2008.
 23. Simon H, Muhartomo H, Pudjonarko. Pengaruh pemberian monosodium glutamat peroral terhadap degenerasi neuron piramidal CA1 hipokampus pada tikus wistar. *Med Hosp* 2013;1(3):175-81.
 24. Shimizu, A. Masuda, Y. Kitamura, H. Ishizaki, M. Sugisaki, Y. Yamanaka, N. 1998. Recovery of Damaged Glomerular Capillary Network with Endothelial Cell Apoptosis in Experimental Proliferative Glomerulonephritis. [Abstract]. *Nephron*. 2000; 79(2): 206-14.
 25. Nonclercg, D. Wrona, S. Toubeau, G. Zanen, J. Heuson-Stiennon JA. Schaudies RP. Laurent G. Tubular Injury and Regeneration in the Rat

- Kidney Following Acute Exposure to Gentamicin: a time-course study. [Abstract]. *Ren Fail.* 1992; 14(4): 507-21.
26. Balogh, Peter., Peter Engelmann. Transdifferentiation and Regenerative Medicine; Kidney Regeneration. 2011. http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/0011_1A_Transzdifferentiati_on_en_book/ch01s11.html diakses pada 21 Juni 2014.
 27. Li, Yue. And Rebecca A. Wingert. Regenerative Medicine For the Kidney: Stem Cell Prospects & Challenges. *Clinical and Translational Medicine.* 2013; 2:11.
 28. Lin, Fangmin. Ashley Moran. Peter Igarashi. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *Journal of Clinical Investigation.* 2005; 115(7): 1756–64.